

Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом

Зиновьева О.Е.¹, Остроумова Т.М.¹, Коняшова М.В.², Горбачев Н.А.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и ²кафедра эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Распространенность предиабета в мире неуклонно увеличивается, при этом до трети пациентов уже имеют признаки диабетической невропатии (ДНП). Под предиабетом подразумевают наличие у пациента нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) либо их сочетания. Представлены современные критерии диагностики предиабета согласно российским, европейским и американским клиническим рекомендациям. В обзоре рассмотрены наиболее частые формы ДНП у пациентов с предиабетом (дистальная симметричная сенсорная полиневропатия, болевая ДНП, кардиоваскулярная автономная невропатия), а также их распространенность. Приведены рекомендуемые методы скрининга ДНП: диагностические шкалы, исследование чувствительности, электромиография, вегетативное тестирование, конфокальная микроскопия роговицы. Обсуждаются результаты исследований, посвященных инструментальным методам диагностики поражения периферической нервной системы (ПНС) в случаях предиабета. Рассмотрена тактика ведения пациентов с предиабетом с поражением ПНС, которая должна включать немедикаментозные и медикаментозные методы. Комбинация низкокалорийной диеты и регулярной физической активности позволяет отсрочить развитие сахарного диабета 2-го типа и уменьшить выраженность невропатической боли. При наличии болевой формы ДНП препаратами первой линии являются прегабалин, габапентин и дулоксетин. Поскольку в настоящее время нет данных о влиянии сахароснижающей терапии на риски развития и/или прогрессирования ДНП у пациентов с предиабетом, в качестве патогенетической терапии рассматриваются препараты из группы антиоксидантов. Обсуждается использование при ведении пациентов с предиабетом препаратов альфа-липоевой кислоты (Берлитион®).

Ключевые слова: предиабет; диабетическая невропатия; периферическая нервная система; альфа-липоевая кислота.

Контакты: Ольга Евгеньевна Зиновьева; zinovyevaolga@yandex.ru

Для ссылки: Зиновьева ОЕ, Остроумова ТМ, Коняшова МВ, Горбачев НА. Диагностика и лечение поражений периферической нервной системы у пациентов с предиабетом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-116-122

Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes

Zinovyeva O.E.¹, Ostroumova T.M.¹, Koniasheva M.V.², Gorbachev N.A.¹

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and ²Department of Endocrinology №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²1, Pogodinskaya St., Build. 1, Moscow 119435, Russia

The worldwide prevalence of prediabetes is steadily increasing, with up to a third of patients already showing signs of diabetic neuropathy (DN). Prediabetes includes impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT), or a combination of both.

Recent diagnostic criteria of prediabetes according to Russian, European, and American clinical guidelines are presented. The review covers the most common forms of DN in patients with prediabetes (distal symmetric sensory polyneuropathy, painful DN, cardiovascular autonomic neuropathy) and their prevalence. Recommended methods of DN screening are discussed: diagnostic scales, sensory testing, nerve conduction study, autonomic testing, corneal confocal microscopy. The results of studies evaluating instrumental methods for diagnosing peripheral nervous system (PNS) dysfunction in prediabetes are discussed. Management tactics in patients with prediabetes and PNS dysfunction should include non-pharmacological and pharmacological interventions. Combining a low-calorie diet and regular physical activity can delay the development of diabetes mellitus and reduce the severity of neuropathic pain. In patients with painful DN, the first-line therapy includes pregabalin, gabapentin, and duloxetine. Since there is no current data on the effect of hypoglycemic therapy on the risks of development and/or progression of DN in patients with prediabetes, antioxidants are considered pathogenetic therapy. Alpha-lipoic acid (Berlition®) in the management of patients with prediabetes is discussed.

Keywords: prediabetes; diabetic neuropathy; peripheral nervous system; alpha-lipoic acid.

Contact: Olga Evgenyevna Zinovyeva; zinovyevaolga@yandex.ru

For reference: Zinovyeva OE, Ostroumova TM, Koniasheva MV, Gorbachev NA. Evaluation and treatment of peripheral nervous system dysfunction in patients with prediabetes. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(5):116–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-116-122

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное эндокринное заболевание, нередко приводящее к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов, что делает его важной медицинской, социальной и экономической проблемой. По данным федерального регистра, в России свыше 4,5 млн человек страдают СД, на долю СД 2-го типа приходится более 85% случаев заболевания [1]. СД рассматривается как важный модифицируемый фактор риска развития потенциально фатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений [2, 3]. В последнее время все больше внимания уделяется предиабету — состоянию, при котором гликемические параметры уже превышают норму, но еще не достигают значений, позволяющих диагностировать СД 2-го типа. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) [4], в настоящее время 374 млн человек в мире страдают предиабетом, а к 2045 г. бремя предиабета увеличится до 548 млн (8,6% взрослого населения). Установлено, что своевременная диагностика и лечение предиабета позволит предотвратить развитие СД и связанных с ним осложнений, к которым относятся, в частности, диабетическая невропатия (ДНП), встречающаяся у половины пациентов с СД 2-го типа и у трети больных СД 1-го типа [5]. Следует отметить, что у 20–35% пациентов признаки ДНП обнаруживаются при постановке диагноза СД 2-го типа [5, 6], что может указывать на раннюю, субклиническую стадию болезни; в то же время известно, что диагноз СД 2-го типа нередко устанавливают через несколько лет от начала заболевания. В указанных случаях именно симптомы ДНП (боль, жжение, парестезии, онемение) становятся поводом для обращения пациента к врачу с последующим установлением диагноза СД 2-го типа [5, 6]. Распространенность периферической соматической и автономной невропатии при предиабете варьирует от 10 до 30% [7].

Определение предиабета

Согласно российским, европейским и американским клиническим рекомендациям [2, 3, 8], предиабет рассматривают как нарушение углеводного обмена, при котором не достигаются критерии СД, но у пациента имеются либо нарушенная гликемия натощак (НГН), либо нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), либо оба этих состояния. Однако в разных клинических рекомендациях значения гликемии разнятся (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии нарушений гликемии (по [2, 3, 8])

Table 1. Diagnostic criteria for glycemic disorders (from [2, 3, 8])

Показатель	Концентрация глюкозы, ммоль/л		
	российские клинические рекомендации (2020)	европейские клинические рекомендации (2019)	американские клинические рекомендации (2021)
НТГ:			
натощак (если определяется)	<6,1	<7,0	—
через 2 ч после ПГТТ	≥7,8, но <11,1	≥7,8, но <11,0	7,8–11,0
НГН:			
натощак (если определяется)	<5,6	5,6–6,9	5,6–6,9
через 2 ч после ПГТТ	≥6,1, но <7,8	<7,8	—

Примечание. ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест.

Наиболее частые формы ДНП при предиабете

Распространенность ДНП варьирует в широких пределах — от 2 до 77% [7]. В систематическом обзоре [7] авторы предприняли попытку проанализировать частоту периферической невропатии в зависимости от подтипа нарушения углеводного обмена. Так, ДНП чаще встречалась при НТГ, чем при НГН. У пациентов с сочетанием НТГ и НГН ДНП выявлялась чаще, чем в случаях с изолированной формой нарушения углеводного обмена. Однако в связи с использованием различных методов диагностики как предиабета, так и ДНП авторы не смогли провести качественный статистический анализ полученных данных.

Самой частой формой соматической периферической невропатии в случаях предиабета является дистальная симметричная преимущественно сенсорная полиневропатия: ее распространенность составляет от 10 до 25% [9]. Представляют интерес результаты популяционного исследования MONICA/KORA (Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases / Cooperative Research in the Region of Augsburg) [10], в котором изучалась частота полиневропатии при СД и предиабете. В работу были включены 195 пациентов с СД и 198 человек без СД (81 участник с нормогликемией, 71 — с НГН, 46 — с НТГ), составивших группы сравнения; возраст вошедших в исследование составлял от 25 до 74 лет. Авторы выявили увеличение распространенности полиневропатии в зависимости от типа нарушения углеводного обмена. Так, у пациентов с СД полиневропатия наблюдалась в 28% случаев, при НТГ — в 13%, при НГН — в 11,3%, а при нормогликемии — в 7,4% ($p \leq 0,05$).

Предполагается, что у пациентов с предиабетом развивается поражение тонких волокон нервов конечностей [6], проявляющееся нарушениями болевой и температурной чувствительности, что может приводить к развитию болевой формы ДНП.

В группе криптогенной сенсорной полиневропатии, на долю которой приходится до 20% всех случаев полиневропатического синдрома, достаточно часто выявляется предиабет в качестве этиологического фактора поражения периферических нервов [11]. По результатам другого анализа данных исследования MONICA/KORA [12] было выявлено статистически значимое ($p=0,003$) уменьшение распространенности невропатической боли в зависимости от типа нарушения углеводного обмена: при СД она составляла 13,3%, при НТГ — 8,7%, при НГН — 4,2%, а при нормогликемии — 1,2%.

По данным когортного исследования PROMISE (Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation) [13], в которое были включены 467 участников с нормогликемией (74%), предиабетом (21%) и впервые диагностированным СД (5%), распространенность сенсорной полиневропатии в группе пациентов, у которых через 3 года наблюдения развился СД, составила 50%, в случаях предиабета — 49%.

Установлено, что у пациентов с предиабетом повышен риск развития автономных невропатий, в част-

ности кардиоваскулярной невропатии (КАН) [14]. Результаты одного из эпидемиологических исследований [15] показали, что распространенность КАН при НГН составляла 8,1%, при НТГ — 5,9%, а при комбинации НГН и НТГ она достигала 11,4%. Кроме того, получены данные о более тяжелом течении КАН при НТГ по сравнению с НГН, а также в случаях сочетания НТГ и НГН [14].

Диагностика ДНП у пациентов с предиабетом

Экспертами Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) подчеркивается, что скрининг ДНП необходим всем пациентам с предиабетом [16]. Имеющиеся данные о методах скрининга ДНП, согласно клиническим рекомендациям, суммированы в табл. 2.

ЭНМГ относится к рутинным методам диагностики полиневропатий различной этиологии, в том числе ДНП, позволяющим объективизировать поражение нервов конечностей, определить ведущий патогенетический механизм (аксоно- или миелінопатия) и степень повреждения нервов. В случаях невропатии тонких волокон показатели ЭНМГ могут оставаться в пределах нормы, что не исключает наличие полиневропатии тонких сенсорных и вегетативных волокон. Анализ состояния ПНС при предиабете посвящено достаточно небольшое количество исследований, в результате которых получены противоречивые данные. В обзоре литературы N. Papanas и D. Ziegler [19] приводятся результаты ЭНМГ-исследования нервов конечностей в случаях предиабета, указывающие на наличие аксонопатии без признаков миелінопатии. В других исследованиях [20, 21], напротив, обнаружено нарушение проводящей функции нервов у ряда пациентов с предиабетом.

Метод количественного сенсорного тестирования (КСТ), в отличие от стандартной ЭНМГ, позволяет оценить состояние тонких сенсорных волокон нервов, которые чаще страдают при наличии предиабета [6]. С помощью КСТ проводится оценка порогов чувствительности различных модальностей. Результаты исследования S. Korf и соавт. [22] показали, что в случаях СД и предиабета волокна нервов конечностей, проводящие поверхностную чувствительность, страдают с одинаковой частотой, в то время как быстропроводящие хорошо миелинизированные волокна чаще повреждаются при СД 2-го типа.

Количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса, основанный на оценке объема выделенного пота в ответ на стимуляцию судомоторных волокон, позволяет оценить

функцию тонких волокон при невропатиях различной этиологии, в том числе при ДПН. Чувствительность метода составляет около 80%, однако воспроизводимость невысока, что ограничивает его применение в проспективных исследованиях [23].

Малоинвазивный метод биопсии кожи с последующим иммуногистохимическим исследованием биоптата позволяет оценить плотность интраэпидермальных нервных волокон (ИЭНВ). Метод широко используется в диагностике невропатий тонких волокон, в том числе при СД. Чувствительность метода составляет более 80% [24]. В одном из исследований биоптатов кожи пациентов с предиабетом и СД 2-го типа, длившимся менее 3 лет, было выявлено уменьшение плотности ИЭНВ, указывающее на развитие невропатии [25]. Похожие результаты были получены в исследовании O. Asghar и соавт. [26] у пациентов с НТГ.

Конфокальная микроскопия роговицы. В последнее десятилетие в клиническую практику внедряется неинвазивный метод лазерной конфокальной микроскопии, позволяющий оценить количество, наличие патологической извитости и нарушение прямолинейного хода нервов роговицы при СД. Доказана связь изменений нервов роговицы с состоянием тонких волокон нервов конечностей [27].

Таблица 2. Методы скрининга ДНП (по [2, 16–18], с изменениями)
Table 2. DN screening methods (from [2, 16–18], with changes)

Метод	Российские клинические рекомендации	Американские клинические рекомендации
Диагностические шкалы	Шкала симптомов невропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) Мичиганский опросник для скрининга невропатии (The Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI) Опросник DN4 для диагностики болевой невропатии	—
Исследование чувствительности	Болевая — тонкие волокна Температурная — тонкие волокна Вибрационная (градуированный камертон 128 Гц) — оценка быстропроводящих волокон Тактильная (монофиламент 10 г)	
ЭНМГ	Для выявления различных форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии	На этапе скрининга используется при нетипичных клинических проявлениях ДНП
Автономная невропатия	Вариабельность ЧСС при глубоком дыхании (мониторирование с помощью ЭКГ, 6 дыхательных движений в 1 мин) Ортостатическая проба Проба Вальсальвы	Наличие типичных жалоб Скрининг КАН: тахикардия покоя (ЧСС > 100 уд/мин) Ортостатическая гипотензия: ортостатическая проба
Конфокальная микроскопия роговицы	Для ранней диагностики ДНП. Метод используется для оценки состояния нервов роговицы, которое коррелирует с состоянием тонких волокон нервов нижних конечностей (при наличии соответствующего оснащения и квалифицированного специалиста)	—

Примечание. ЭНМГ — электронейромиография; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭКГ — электрокардиография.

В вышеупомянутой работе О. Asghar и соавт. [26] при конфокальной микроскопии роговицы выявлено снижение плотности нервов роговицы на фоне НТГ, ретинопатии, микроальбуминурии и макроангиопатии, что говорит о поражении тонких сенсорных волокон в случаях предиабета.

Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография. С помощью метода диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии получены данные о нарушении структурной целостности седалищных нервов у пациентов с СД и предиабетом в сравнении с нормогликемией в контрольной группе [28]. Таким образом, результаты нейровизуализации позволяют объективизировать наличие периферической невропатии у пациентов с гипергликемией.

Тактика ведения пациентов с предиабетом

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям [2, 16–18], главным методом коррекции ДНП у пациентов с СД является достижение целевых показателей углеводного обмена, что позволит предотвратить или отсрочить развитие ДНП при СД 1-го и 2-го типа. В отношении пациентов с предиабетом целесообразно придерживаться тех же принципов. Лечение поражений ПНС включают немедикаментозные (низкокалорийная диета, регулярная физическая активность) и медикаментозные методы.

Диета. Хорошо известно, что пациентам с СД рекомендованы определенные принципы питания, например ограничение употребления углеводов и жиров [2]. Однако имеются лишь экспериментальные исследования влияния диеты на состояние ПНС при предиабете. В экспериментальной работе М. Suo и соавт. [29] диета с высоким содержанием жиров была ассоциирована с развитием аллодинии у мышей с предиабетом. В исследовании L.M. Hinder и соавт. [30] невропатия у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров, развилась на 36-й неделе, а через 4 нед стандартного режима питания электрофизиологические параметры вернулись к норме. Диета с низким содержанием жиров может снизить риск развития СД 2-го типа и связанной с ним ДНП у пациентов с предиабетом, причем в большей степени, чем средиземноморская диета [31].

Комбинация диеты и физической активности. По данным Кокрейновского систематического обзора [32] 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 5238 участников, только рекомендации по питанию или увеличению физической активности не могут снизить риск развития СД 2-го типа и его осложнений у пациентов с предиабетом. Однако комбинация указанных методов позволяет уменьшить частоту развития СД 2-го типа у пациентов с НТГ.

Влияние модификации образа жизни на развитие ДНП изучалось в исследовании Q. Gong и соавт. [33], включавшем 577 участников с НТГ, период наблюдения составил 30 лет. Пациенты были разделены на две группы: 405 участников рандомизированы в группу модификации образа жизни (комбинация диеты и физической активности), а 135 – составили группу контроля. Одной из первичных конечных точек стало развитие микроваскулярных осложнений (ретинопатия, нефропатия или невропатия). В группе модификации образа жизни выявлена меньшая

частота развития микрососудистых осложнений, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, а также увеличение продолжительности жизни в среднем на 1,44 года. Однако авторы не отметили статистически значимых различий по частоте развития невропатии в конце периода наблюдения. Следует отметить, что невропатия диагностировалась только при развитии у пациентов диабетической стопы, что могло повлиять на результаты исследования. Похожие данные получены и в РКИ DPP (Diabetes Prevention Program) [34], где использовался другой метод диагностики невропатии (оценивалась тактильная чувствительность в больших пальцах стоп). Авторы за 15-летний период наблюдения не выявили различий в отношении риска развития микрососудистых осложнений при сравнении пациентов с предиабетом, получавших метформин, плацебо или рандомизированных в группу модификации образа жизни.

Регулярная физическая активность и низкокалорийная диета потенциально могут приводить к уменьшению выраженности симптомов болевой формы ДНП у пациентов с предиабетом. В пилотном исследовании A.G. Smith и соавт. [35] изучалось влияние модификации образа жизни на выраженность ДНП. Участникам было рекомендовано снижение массы тела на 7% и увеличение еженедельной физической активности до 150 мин. Консультации по питанию проводились один раз в 3 мес, физическая активность оценивалась при помощи теста 6-минутной ходьбы. Для объективизации состояния тонких соматических и автономных нервных волокон проводились биопсия кожи с определением плотности ИЭНВ и количественный тест вызванного судомоторного аксон-рефлекса. В конце периода наблюдения авторы выявили статистически значимое уменьшение уровня глюкозы через 2 ч после ПГТТ, индекса массы тела, общего холестерина ($p < 0,01$) и объема потоотделения в стопах, а также увеличение плотности ИЭНВ в проксимальных отделах конечностей ($p < 0,004$). Выявлена также статистически значимая обратная корреляция между плотностью ИЭНВ и интенсивностью невропатической боли по визуальной аналоговой шкале. Аналогичные данные были получены в экспериментальном исследовании A.L. Groover и соавт. [36] на лабораторной модели мышей с предиабетом и болевой формой ДНП.

При анализе результатов исследования DPP [37] установлено, что комбинация диеты (снижение массы тела на 5–10%) и физической активности (30 мин в день как минимум 5 дней в неделю) приводила к увеличению вариабельности сердечного ритма и уменьшению ЧСС в покое у пациентов с НГН или НТГ, что может свидетельствовать о снижении риска развития КАН.

Этиотропная терапия. Влияние различных классов сахароснижающих препаратов на риск развития СД 2-го типа и его осложнений анализировались в нескольких Кокрейновских систематических обзорах [38–40].

Согласно данным обзора, опубликованного в 2019 г. [38], метформин, по сравнению с плацебо или модификацией образа жизни, позволяет снизить риск развития СД 2-го типа у пациентов с предиабетом. Однако в большинстве РКИ, включенных в обзор, не анализировались осложнения СД, включая ДНП. Прием метформина повышает риск развития дефицита витамина B_{12} , что может приводить к поражению ПНС [41]. В другом Кокрейновском система-

тическом обзоре [39] было показано, что ингибиторы альфа-глюкозидазы могут отсрочить или предотвратить развитие СД 2-го типа, но только у пациентов с НТГ. Положительного влияния ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и аналогов глюкагоноподобного пептида-1 на риск развития СД 2-го типа и невропатии в случаях предиабета выявлено не было [40].

Среди препаратов из класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа только дапаглифлозин изучался у пациентов с предиабетом. При анализе результатов исследования DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) [42], в которое были включены 4744 пациента с хронической сердечной недостаточностью (СД 2-го типа — у 2139, предиабет — у 1748, нормогликемия — у 857), в группе дапаглифлозина отмечалось снижение частоты развития СД 2-го типа на 32%. Отсутствуют данные о влиянии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на состояние ПНС при предиабете.

В настоящее время продолжается РКИ ePREDICE [43], в котором будет проанализировано влияние различных сахароснижающих препаратов в комбинации с модификацией образа жизни на риск развития ДНП у пациентов с предиабетом.

Симптоматическая терапия. Лечение болевой формы ДНП. При наличии у пациента невропатической боли в качестве препаратов первой линии показано назначение антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин) [2, 16–18]. Также допускается использование трициклических антидепрессантов (амитриптилин), хотя они не обладают столь же значительной доказательной базой при ДНП и могут вызывать побочные эффекты, такие как сонливость, психические нарушения, ортостатическая гипотензия, аритмии. Из препаратов местного действия может быть использован крем с капсаицином. При неэффективности одного из рекомендуемых препаратов возможно назначение их комбинации.

Антиоксиданты. Основу развития периферической невропатии при СД составляет повреждение аксонов периферических нервов с последующим вовлечением миелиновых оболочек, что объясняет частоту поражения тонких (слабмиелинизированных) волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность, а также вегетативных (немиелинизированных) волокон [44]. Важную роль в развитии невропатии при СД играют оксидативный стресс и воспаление, связанное с выработкой специфических гуморальных факторов: интерлейкинов 6 и 1 β , фактора некроза опухоли α [44, 45]. Учитывая отсутствие четких данных о влиянии сахароснижающих препаратов на состояние ПНС у пациентов с предиабетом, актуальным представляется использование препаратов из группы антиоксидантов.

К хорошо изученным препаратам данной группы относится тиоктовая (α -липоевая) кислота (АЛК). В крупном метаанализе [46] было продемонстрировано статистически значимое уменьшение маркеров воспаления и оксидативного стресса (фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6) при назначении АЛК, а также уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина. В метаанализе 15 РКИ [47] внутривенное введение 300–600 мг АЛК в сутки в течение 2–4 нед было ассоциировано с увеличением скорости распространения возбуждения по периферическим нервам и уменьшением выраженности клинических симптомов ДНП. Поскольку внутривенное введение АЛК применимо не у всех пациентов с ДНП (например, из-за невозможности проведения курса инфузии), крайне важными представляются данные об эффективности ее таблетированной формы. Длительное назначение АЛК при ДНП может предотвратить прогрессирование и развитие синдрома диабетической стопы, что было установлено в РКИ NATHAN 1 [48].

В случаях предиабета АЛК также обладает определенными преимуществами. В пилотном РКИ L.E. Gosselin и соавт. [49], включавшем пациентов с предиабетом и дислипидемией, в группе, получавшей АЛК в дозе 600 мг/сут, в течение 1-го месяца уровень инсулина в сыворотке крови натощак был статистически значимо ниже, чем в группе плацебо. К дополнительным механизмам действия АЛК относится ее способность оказывать положительное влияние на липидный профиль, что имеет большое значение для пациентов с предиабетом. Результаты метаанализа 12 РКИ [50] показали статистически значимое снижение уровня триглицеридов у пациентов с СД и предиабетом, принимавших АЛК, по сравнению с плацебо.

Берлитион® — широко используемый как в нашей стране, так и за рубежом препарат АЛК, который выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг), что позволяет проводить курсовую ступенчатую терапию. Берлитион назначается в дозе 600 мг внутривенно капельно в течение 2–3 нед, затем рекомендован переход на таблетированную форму препарата — 600 мг перорально ежедневно в течение 2–4 мес.

Заключение

Ранняя диагностика поражений ПНС в случаях предиабета крайне важна, так как позволяет улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Для лечения предиабета и его осложнений целесообразно использовать комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов, включающие модификацию образа жизни, этиотропную сахароснижающую и симптоматическую терапию препаратами АЛК. Необходимы дальнейшие клинические исследования с участием пациентов с предиабетом для оценки эффективности различных методов коррекции метаболических нарушений и их последствий для ПНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие?

Терапевтический архив. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has

changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (In Russ.).

2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. doi: 10.14341/DM12507 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(2S):4-102. doi: 10.14341/DM12507 (In Russ.)].
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
5. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative «diabetes and nerves». *Endocr Metab Sci*. 2020 Jul;1(1-2):100053. doi: 10.1016/j.endmts.2020.100053
6. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep;8(5):646-55. doi: 10.1111/jdi.12650
7. Kirthi V, Perumbalath A, Brown E, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 May;9(1):e002040. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002040
8. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl. 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002
9. Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am*. 2019 Mar;103(2):383-97. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.006
10. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):464-9. doi: 10.2337/dc07-1796
11. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Mar;63(3):285-93. doi: 10.1002/mus.27086
12. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393-400. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00555.x
13. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyi S, et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):793-800. doi: 10.2337/dc14-2585
14. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259
15. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia*. 2015 May;58(5):1118-28. doi: 10.1007/s00125-015-3534-7
16. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54. doi: 10.2337/dc16-2042
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1-144. doi: 10.14341/DM221S1 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, editors. Standards of specialized diabetes care: Clinical guidelines. 9th ed. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1-144 (In Russ.)].
18. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl. 1):S151-S167. doi: 10.2337/dc21-S011
19. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep*. 2012 Aug;12(4):376-83. doi: 10.1007/s11892-012-0278-3
20. Zeng J, Xu Y, Shi Y, Jiang C. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Mar;166:136-40. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.01.031
21. Van der Velde JHPM, Koster A, Strotmeyer ES, et al. Cardiometabolic risk factors as determinants of peripheral nerve function: the Maastricht Study. *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1648-58. doi: 10.1007/s00125-020-05194-5
22. Kopf S, Groener JB, Kender Z, et al. Deep phenotyping neuropathy: An underestimated complication in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes associated with albuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:191-201. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.020
23. Thaisethawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2013 Dec;48(6):883-8. doi: 10.1002/mus.23891
24. McArthur JC. Painful small fiber neuropathies. *Continuum (Minneapolis)*. 2012 Feb;18(1):106-25. doi: 10.1212/01.CON.0000411570.79827.25
25. Divisova S, Vlckova E, Hnojckikova M, et al. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. *J Peripher Nerv Syst*. 2012 Sep;17(3):341-50. doi: 10.1111/j.1529-8027.2012.00420.x
26. Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2643-6. doi: 10.2337/dc14-0279
27. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Mar;37(3):588-98. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
28. Jende JME, Kender Z, Mooshage C, et al. Diffusion Tensor Imaging of the Sciatic Nerve as a Surrogate Marker for Nerve Functionality of the Upper and Lower Limb in Patients With Diabetes and Prediabetes. *Front Neurosci*. 2021 Mar;15:642589. doi: 10.3389/fnins.2021.642589
29. Suo M, Wang P, Zhang M. Role of Fyn-mediated NMDA receptor function in prediabetic neuropathy in mice. *J Neurophysiol*. 2016 Aug;116(2):448-55. doi: 10.1152/jn.00229.2016
30. Hinder LM, O'Brien PD, Hayes JM, et al. Dietary reversal of neuropathy in a murine model of prediabetes and metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2017 Jun;10(6):717-25. doi: 10.1242/dmm.028530
31. Roncero-Ramos I, Alcalá-Díaz JF, Rangel-Zuniga OA, et al. Prediabetes diagnosis criteria, type 2 diabetes risk and dietary modulation: The CORDIOPREV study. *Clin Nutr*. 2020 Feb;39(2):492-500. doi: 10.1016/j.clnu.2019.02.027
32. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, et al. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 4;12(12):CD003054. doi: 10.1002/14651858.CD003054.pub4
33. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):452-61. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2
34. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(11):866-75. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
35. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-9. doi: 10.2337/dc06-0224
36. Groover AL, Ryals JM, Guilford BL, et al. Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with prediabetes in mice. *Pain*. 2013 Dec;154(12):2658-67. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.052
37. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):914-9. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1729

38. Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec;12(12):CD008558. doi: 10.1002/14651858.CD008558.pub2
39. Moelands SV, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec;12(12):CD005061. doi: 10.1002/14651858.CD005061.pub3
40. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May;5(5):CD012204. doi: 10.1002/14651858.CD012204.pub2
41. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021 Jul;12(7):916-31. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916
42. Inzucchi SE, Docherty KF, Кнѣber L, et al. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):586-94. doi: 10.2337/dc20-1675
43. Gabriel R, Boukichou Abdelkader N, Acosta T, et al. Early prevention of diabetes microvascular complications in people with hyperglycaemia in Europe. ePREDICE randomized trial. Study protocol, recruitment and selected baseline data. *PLoS One*. 2020 Apr;15(4):e0231196. doi: 10.1371/journal.pone.0231196
44. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1
45. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014 Feb;80:21-35. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.005
46. Rahimlou M, Asadi M, Banaei Jahromi N, Mansoori A. Alpha-lipoic acid (ALA) supplementation effect on glycemic and inflammatory biomarkers: A Systematic Review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Aug;32:16-28. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.03.015
47. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol*. 2012 Oct;167(4):465-71. doi: 10.1530/EJE-12-0555
48. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 year in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503
49. Gosselin LE, Chrapowitzky L, Rideout TC. Metabolic effects of α -lipoic acid supplementation in pre-diabetics: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Food Funct*. 2019 Sep;10(9):5732-8. doi: 10.1039/c9fo00390h
50. Haghighatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2019 Mar;847:1-10. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.001

Поступила/отрецензирована/принята к печати
 Received/Reviewed/Accepted
 11.07.2021/23.08.2021/01.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Зиновьева О.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5937-9463>
 Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>
 Коняшова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3667-7959>
 Горбачев Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>